

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

No English title available.Patent Number: ☐ GB1223491Publication
date: 1971-02-24

Inventor(s):

Applicant(s):

Requested
Patent: ☐ DE1802394Application
Number: GBD1223491 19680222Priority Number
(s): GB19680008629 19680222; US19670675026 19671013; US19680754494 19680821IPC
Classification:EC
Classification: C07C281/18Equivalents: ☐ BE722136, CA921829, CA958018, ☐ CH524577, ☐ CH560188, ☐ DK128350B,
☐ FI49958B, FI49958C, ☐ GB1223492, ☐ IE32417, ☐ IE32417L, IL30782, ☐ IT1062053,
NL166014B, ☐ NL166014C, ☐ NL6814608, ☐ SE381041

Abstract

1,223,491. Aminoguanidine derivatives. AMERICAN HOME PRODUCTS CORP. 22 Feb., 1968 [13 Oct., 1967], No. 8629/68. Head- ing C2C. The invention comprises compounds of formula and their acid-addition salts, wherein X is a direct bond, CH₂, CH₂CH₂ or CH: CH; R₁, R₂ and Y are each halogen, NO₂, amino, alkyl- substituted amino, alkyl, alkoxy, benzyloxy (possibly halogen-substituted), OH or CF₃, n is 0, 1, 2 or 3 (or n is 1 and Y+R₂ form together O-CH₂-O), R₃ is H, C₃₋₅ cycloalkyl, alkyl, ethynyl, allyl or benzyl, and R₄, R₅, R₆ are each H or alkyl (or when R₆ is H, then R₄, R₅ and the attached N atoms may form an imidazoline ring), the alkyl and alkoxy groups containing 1-6 C atoms, but excluding 2,6-dichlorobenzylidene- aminoguanidine (A). These compounds are prepared by reacting the corresponding carbonyl compound (B) with an aminoguanidine or its salt, or by heating B-thiosemicarbazone with NH₃, or by reacting B-hydrazone with CNNH₂. Starting materials.-2,5-Dibromopropiophen- one and 2,5-dichlorobutyrophenone are prepared by a Friedel-Crafts reaction. 2,6-Dichloro-3-ethoxy- and 2,4,6-trichloro-3-ethoxy-benzaldehyde are prepared from the 3-hydroxy compounds with Et₂SO₄ + K₂CO₃. Pharmaceutical and veterinary compositions for oral or parenteral administration comprise compounds of the above formula (including A), which have hypotensive, antihypertensive, anti- bacterial, CNS (e.g. anti-reserpine, anti-morphine, anti-oxytremorine, depressant or mydriatic), analgesic, diuretic, hyperglycaemic, anti-inflammatory, anorectic, stimulant, psychic energizing, tranquilizing and anti-Parkinson activity.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 c

A 61 k

6

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.: 12 o - 17/04
30 h - 2/36

10

11

Offenlegungsschrift 1802 394

21

Aktenzeichen: P 18 02 394.4

22

Anmeldetag: 10. Oktober 1968

43

Offenlegungstag: 8. Mai 1969

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum:

13. Oktober 1967

22. Februar 1968

21. August 1968

33

Land:

V. St. v. Amerika

Großbritannien

V. St. v. Amerika

31

Aktenzeichen:

675026

8629

754494

54

Bezeichnung:

Aminoguanidine, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung

61

Zusatz zu:

—

62

Ausscheidung aus:

—

71

Anmelder:

American Home Products Corp., New York, N. Y. (V. St. A.)

Vertreter:

Berg, Dipl.-Chem. Dr. rer. nat. W. J.; Stapf, Dipl.-Ing. Otto F.;
Patentanwälte, 8000 München

72

Als Erfinder benannt:

Bruce, William Fausset, Havertown; Baum, Thomas, Wayne; Pa.
(V. St. A.)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

DT 1802394

ORIGINAL INSPECTED

DR. BERG DIPL.-ING. STAFF
PATENTANWÄLTE
8 MÜNCHEN 2, HILBLESTRASSE 20

10. Okt. 1968

Anwalts-Akte 17 738
Be/Sch

American Home Products Corporation
685 Third Avenue, New York 17 U.S.A.

**"Aminoguanidine, Verfahren zu ihrer Herstellung
und ihre Verwendung"**

Diese Erfindung betrifft neue Aminoguanidine, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und die Verwendung pharmazeutisch wirksamer Aminoguanidine als, beziehungsweise in Arzneimitteln für Säuger, einschließlich Menschen.

Es sind eine Anzahl von Benzylidenaminoguanidinen, die in dem Benzolring monosubstituiert sind, bekannt, beispielsweise

AHP-4220-f

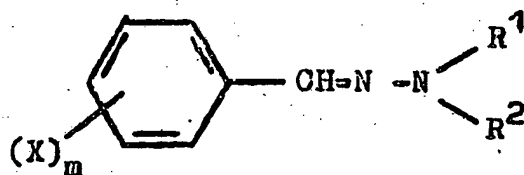
-2-

909819/1249

ORIGINAL INSPECTED

weise durch die Deutsche Patentschrift 958832. In der gleichen Patentschrift ist weiterhin (3,4-Dichlorbenzyliden)-aminoguanidin beschrieben, das antibakterielle und fungicide, aber keine starke hypotensive Wirksamkeit hat.

In der Britischen Patentschrift 1 019 120 (Shell) sind Aminoguanidine der allgemeinen Formel

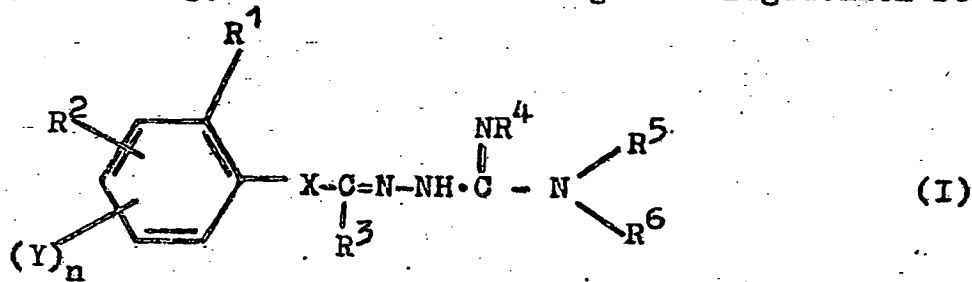


und Säureadditions- und quaternäre Ammoniumsalze derselben beschrieben, wobei in der Formel X ein Halogenatom oder eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Acyloxygruppe, m eine ganze Zahl von 1 bis 5, R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Hydrocarbylgruppe ist, und R² eine Hydrocarbylgruppe sein kann mit der Einschränkung, daß die Reste R¹ und R² zusammen ein heterocyclisches Ringsystem bilden können. Die Hydrocarbylgruppen können substituiert sein, beispielsweise durch eine oder mehrere Amino-, Imino-, Alkylamino- und Dialkylaminogruppen und eine solche Gruppe, wie beispielsweise bei der Verbindung N-(2,6-Dichlorbenzyliden)-N'-amidinohydrazin ist eine Amidinohydrazingruppe. Shell fand, daß die Verbindungen der oben angegebenen allgemeinen Formel herbicide Wirksamkeit aufweisen und beschreibt weiterhin in der Patentschrift herbicide Zubereitungen,

die solche Verbindungen enthalten.

Es wurde nunmehr überraschend gefunden, daß einige der von Shell angegebenen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel pharmakologische Wirksamkeit aufweisen, wie dies nachfolgend im einzelnen angegeben wird.

Die vorliegende Erfindung schafft eine pharmazeutische Zubereitung, die eine Verbindung der allgemeinen Formel



oder ein Säureadditionssalz derselben (wörin X eine unmittelbare Bindung oder ein Methylen-, Äthylen- oder Vinylrest ist; R^1 , R^2 und Y gleich oder verschieden sind und jedes ein Halogenatom oder ein Nitro-, Amino-, niederer Alkyl-, niederer Alkoxy-, substituierter oder nicht substituierter Benzyloxy-, Hydroxy- oder Trifluormethylrest, und $n = 0, 1, 2$ oder 3 ist, oder $n = 1$ ist und Y und R^2 zusammen einen Methylendioxyrest bilden; R^3 Wasserstoff, Cycloalkyl von 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, niederes Alkyl, Äthynyl, Allyl oder Benzyl ist; die Reste R_4 und R_5 jeder ein Wasserstoffatom oder ein niederer Alkylrest, oder R_4 und R_5 zusammen mit Stickstoffatomen, mit welchen sie verbunden sind, einen Imidazolring bil-

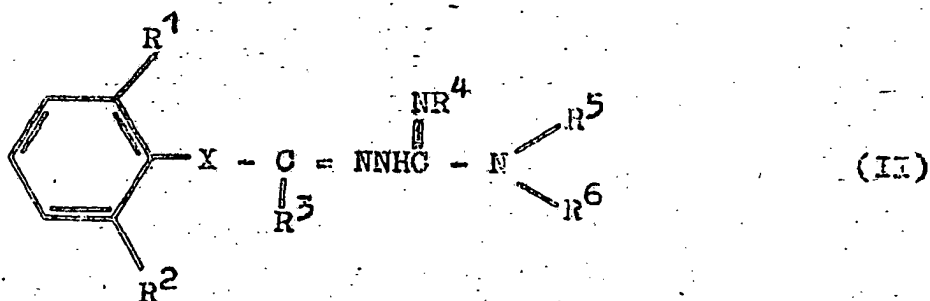
909819/1249

-4-

BAD ORIGINAL

den; und R_6 ein Wasserstoffatom oder niederer Alkylrest ist mit der Einschränkung, daß wenn R_4 und R_5 zusammen einen Imidazolinring bilden, R_6 Wasserstoff ist, "niederes Alkyl" und "niederes Alkoxy" Reste bezeichnen, die bis zu 6 Kohlenstoffatome enthalten und einen pharmazeutisch verträglichen Träger umfaßt, wobei die Zubereitung in einer Standard-üblichen Form für Säuger, einschließlich Menschen dargeboten wird. Beispielsweise sollten die Zubereitungen geeignet sein, bei Menschen oral oder parenteral angewendet zu werden. Die Erfindung schließt daher nicht herbicide Zubereitungen ein, die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) enthalten.

Wo mehr als zwei Substituenten im Benzolring sind (d. h. $n = 1, 2$ oder 3 ist), ist Y vorzugsweise ein Halogenatom. Eine besonders bevorzugte Gruppe von Verbindungen der obigen allgemeinen Formel sind solche, worin $n = 0$ ist und R^2 in der 6-Stellung steht. Diese bevorzugte Gruppe von Verbindungen entspricht der allgemeinen Formel



und der Säureadditionssalze derselben; worin die Reste R_1 und R_2 gleich und Halogenatome, Nitroreste, niedere Alkylreste oder niedere Alkoxyreste sind, und X, R^3, R^4, R^5 und

909819/1249

R^6 die oben erläuterten Bedeutungen haben.

Beispiele für R^1 - und R^2 -Reste sind Fluor, Chlor, Brom, Nitro, nicht substituiertes oder substituiertes Amino (zum Beispiel Dimethylamino), niederes Alkyl vorzugsweise mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen (zum Beispiel Methyl oder Äthyl), niederes Alkoxy, vorzugsweise mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen (zum Beispiel Methoxy oder Äthoxy), substituiertes oder nicht substituiertes Benzyloxy (zum Beispiel Benzyloxy oder p-Halogenbenzyloxy) und Trifluormethyl. Im allgemeinen kann Y irgendeine der oben für die Reste R^1 und R^2 angegebenen Bedeutungen haben, jedoch ist Y vorzugsweise Halogen, Alkoxy oder Alkyl, zum Beispiel Fluor, Brom, Chlor, Methoxy oder Methyl. Wahlweise können Y und R^2 einen Methylendioxyrest, zum Beispiel zu den 3- und 4-Stellungen des Benzolrings bilden. Beispiele von R^3 sind Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Methyl, Äthyl, Propyl, Äthynyl, Allyl und Benzyl. Die Reste R^4 , R^5 und R^6 sind vorzugsweise insgesamt Wasserstoff, obgleich sie ebenso beispielsweise Methyl, Äthyl, Propyl oder Butyl sein können. Wahlweise können R^4 und R^5 einen Imidazolinring bilden, sofern R^6 Wasserstoff ist.

In den Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden, wenn "X" eine unmittelbare Bindung zwischen dem substituierten Benzolring und dem $-C-$ Kohlenstoffatom bildet, die



Verbindungen als substituierte Phenethylidenaminoguanidi-

909819/1249

dine bezeichnet; wenn "X" "Äthylen" ist, heißen die Verbindungen 3-substituierte Propylidenaminoguanidine; und wenn "X" "Vinylen" ist, substituierte Cinnamylidenaminoguanidine. Typische Beispiele von diesen sind $\text{[(2,6-Dichlorbenzyliden)-amino]-7-guanidinacetat}$, $\text{[(2,6-Dichlorphenethyliden)-amino]-7-guanidin}$, $\text{[(3-(2,6-Dichlorphenyl)-propyliden)-amino]-7-guanidin}$ und $\text{[(2,6-Dichlorcinnamyliden)-amino]-7-guanidin}$.

Die Verbindungen der Formel I zeigen im allgemeinen eine oder mehrere der nachfolgenden pharmakologischen Wirkigkeiten, nämlich hypotensive Aktivität, antibakterielle Aktivität, Aktivität gegenüber dem zentralen Nervensystem (zum Beispiel Antireserpin-, Antimorphin-, Antioxytremorin-, Depressor- oder mydriatische Wirksamkeit), analgetische, diuretische, hyperglycemische, Entzündungshemmende und Appetitzüglervirksamkeit. Im allgemeinen sind die antibakterielle und hypotensive Wirksamkeit besonders wertvoll, besonders die hypotensiv wirksamen Verbindungen mit Substituenten in den 2- und 6-Stellungen des Benzolrings, und einige Verbindungen mit Substituenten in der 5-Stellung (zum Beispiel 2-Hydroxy-3,5-dichlor- und 2,5-Dimethoxybenzylidene). Verbindungen mit im wesentlichen antibakterieller Wirksamkeit, aber geringer oder keiner hypotensiver Wirksamkeit beinhalten im allgemeinen 2,3-Dihalo-, 2,4-Dinitro- und 2,4-Dichlorbenzylidene. Andere, durch die Erfindung geschaffene Verbindungen beinhalten kräftige Stimulantia oder Psychie energieanregende Mittel, Beruhi-

gungsmittel und Mittel gegen Parkinson'sche Krankheit.

Zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen aus den pharmakologisch wirksamen Verbindungen der allgemeinen Formel I, können pharmazeutisch verträgliche Träger feste oder flüssige Form haben. Zu den Zubereitungen in fester Form gehören entsprechende Dosierungseinheiten enthaltende Pulver, Tabletten, Kapseln, Kachets und Suppositorien. Als fester Träger können eine oder mehrere Substanzen zur Herstellung der vorgenannten Zubereitungen verwendet werden, wobei diese weiterhin als Streck-, beziehungsweise Verdünnungsmittel, Geschmacksstoffe, Löslichmacher, Gleitmittel, Suspendiermittel, Bindemittel oder als den Zerfall der Tabletten begünstigende Mittel wirken können; der Träger kann weiterhin als kapselbildendes Material verwendet werden. Bei Pulvern ist der Träger ein feinverteilter Feststoff, der sich im Gemisch mit der feinverteilten Verbindung befindet und dann in Dosierungsanteilen gebracht wird. In der Tablette wird die Verbindung mit einem Träger gemischt, der die notwendigen Bindeeigenschaften in geeigneten Verhältnissen hat und in die gewünschte Form und Größe verdichtet. Pulver und Tabletten enthalten vorzugsweise von 5 bis 99% Wirkstoff. Geeignete feste Träger sind Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talcum, Zucker, Milchsucker, Pektin, Dextrin, Stärke, Gelatine, Tragant, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, ein niederschmelzendes Wachs und Kakaobutter. Kapseln können durch Umhüllen der Wirkstoffverbindung (mit oder ohne andere Träger) mittels einem Träger hergestellt werden.

909819/1249

Zubereitungen in flüssiger Form beinhalten sterile Lösungen, Suspensionen und Emulsionen. Als Beispiel können Wasser--Propylenglycol-Lösungen zur parenteralen Injektion erwähnt werden. Flüssige Zubereitungen können weiterhin in Lösung in wäßrigen Polyäthylenglycollösungen dargeboten werden. Wäßrige Suspensionen, die zur oralen Anwendung geeignet sind, können durch Dispergieren der fein verteilten Verbindung in sterilem Wasser mit viskosem Material, natürlichen oder synthetischen Schleimen, Harzen, zum Beispiel Gummiarabikum, Ionenaustauscherharzen, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und anderen bekannten Suspendierungsmitteln hergestellt werden.

Vorzugsweise hat die pharmazeutische Zubereitung Einheitsdosierungsform. In einer solchen Form wird die Zubereitung in Einheitsdosen unterteilt, die geeignete Mengen der Verbindung enthalten, wobei die Einheitsdosierungsform eine abgepackte Zubereitung sein kann, die Packung als solche getrennte Mengen der Zubereitung, beispielsweise packetierte Pulver von Fläschchen oder Ampullen enthält.

Die Einheitsdosierungsform kann eine Kapsel, oder Tablette als solche, oder sie kann eine geeignete Anzahl irgendeiner dieser Formen in verpackter Form sein. Die Menge Verbindung in einer Einheitsdosis der Zubereitung kann von 1 mg bis 100 mg, entsprechend der besonderen Anwendung und der Potenz des Wirkstoffs, eingestellt werden.

909819/1249

-9-
BAD ORIGINAL

Bei der pharmakologischen Bewertung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden unter anderem die nachfolgenden Untersuchungen verwendet.

(a) Zur Prüfung der hypotensiven und antihypertensiven Wirksamkeit wurden die nachfolgenden Verfahren durchgeführt:

(1) Weibliche "Sprague-Dawley"-Ratten wurden hypertensiv gemacht durch die Anwendung einer Figur-8-Ligatur an der linken Niere und kontralateralen Nephrektomie, wie bei Grollman, in Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 57, 102 (1944) und Baum, und Shropshire, in Am. J. Physiol. 212, 1020 (1967) beschrieben. Der systolische Blutdruck wurde indirekt am Schwanz festgestellt unter Verwendung einer Umhüllung und einer abfüllenden Manschette, wie dem "Decker Caudal Plethysmograph", hergestellt durch "Decker Corp., Bala-Cynwyd, Pa.", der die Volumveränderung des Schwanzes festhält, wie sie bei jedem Herzschlag auftreten. Die Testverbindungen wurden oral mit verschiedenen Konzentrationen mittels einer Magensonde verabfolgt und die Drücke wurden vor der Dosisabgabe und 1,5, 4 und mitunter 24 Stunden danach festgestellt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen verringerten in dem oben angegebenen Testverfahren, wenn sie oral bei einem Dosisbereich von ungefähr 1 mg bis ungefähr 70 mg/kg Körpergewicht verabfolgt wurden, im allgemeinen den Blutdruck im Durchschnitt um 20 bis 60 mm Hg. In dieser Hinsicht wurden

909819/1249

besonders wirksame Ergebnisse durch α (2,6-Dichlorbenzyliden)-amino- γ -guanidinacetat und α (2-Chlor-6-fluorbenzyliden)-amino- γ -guanidinnitrat, wie in der nachfolgenden Tabelle aufgezeigt, erhalten, wobei diese die maximalen Druckänderungen bei Ratten angibt, die bei irgendeiner der drei Beobachtungszeiten ohne Rücksicht auf die Zeit des Auftretens auftreten, obgleich diese Spitzen gewöhnlich bei 1,5 Stunden beobachtet wurden.

Tabelle A

<u>Verbindung</u>	<u>Dosis (mg/kg)</u>	<u>Zahl d. Ratten</u>	<u>Blutdruck (mm Hg)</u>	
			<u>Kontrolle</u>	<u>Änderung</u>
α (2,6-Dichlorbenzyliden)-amino- γ -guanidinacetat	1	12	174	-29
	2	11	183	-34
	3	11	185	-54
	4	8	183	-43
α (2-Chlor-6-fluorbenzyliden)-amino- γ -guanidinnitrat	7,5	4	194	-39
	10	4	178	-51

(2) Hypertension wurde bei Hunden durch ein Drei-Stufen-Verfahren erzeugt, wobei jedes unter Pentobarbital-Anästhesie (35 mg/kg) durchgeführt wurde. Die karotiden Arterienbifurkationen wurden durch zwei Schnitte freigelegt und die Sinus durch Abstreifen der Adventitia in dem Bereich entnervt. Die rechte Nierenarterie wurde durch einen Flankenschnitt freigelegt und durch eine Silber-Goldblatt-Klemme zusammengedrückt. Zuletzt wurde die linke Niere entfernt. Der systolisch/diastolische Blutdruck wurde indirekt

909819/1249

BAD ORIGINAL

vom Schwanz mit einem Kondensatormikrophon nach dem bei Prioli und Winbury, in J. Appl. Physiol. 15:323 (1960) beschriebenen Verfahren festgestellt. [(2,6-Dichlorbenzyliden)-amino]-guanidinacetat wurde bei vier Gruppen von hypertensiven Hunden intraperitoneal mit Dosen von 0,5, 1,0 und 2,5 mg/kg und oral mit 5 mg/kg angewendet und der Blutdruck wurde nach zwei und vier Stunden festgestellt. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle B festgehalten:

909819/1249

-12-

BAD ORIGINAL

Tabelle B

<u>Verbindung</u>	<u>Dosis (mg/kg)</u>	<u>Behand- lung</u>	<u>Anzahl d. Hunde</u>	<u>Blutdruck (mm Hg) Kontrolle Änderung</u>	<u>Herz-Geschwindigkeit Kontrolle</u>	<u>(Schläge/M Änderung</u>
[(2,6-Dichlor- benzyliden)- amino]-guani- dinacetat	0,5	i.p.	4	204/131 ±8/6	102±6	-50 ±12
	1	i.p.	4	204/137 ±10/9	111±10	-65±7
	2,5	i.p.	4	190/135 ±7/8	92±9	-45±7
	5	oral	5	202/127 ±9/5	103±7	-55±9

909819/1249

In der oben angegebenen Untersuchung senken alle Dosen von [(2,6-Dichlorbenzyliden)-amino]-7-guanidinacetat bedeutend den Blutdruck und die Herzgeschwindigkeit, gleichgültig ob sie intraperitoneal oder oral verabfolgt werden.

(b) Zur Untersuchung der Wirksamkeit auf das zentrale Nervensystem wurden die nachfolgenden Verfahren durchgeführt.

(1) Die Verbindungen wurden anfangs wie folgt eingeteilt: die Verbindung wurde oral bei drei Mäusen mit jeder der nachfolgenden Dosen: 400, 127, 40 und 12,7 mg/kg verabfolgt.

Die Tiere wurden mindestens zwei Stunden beobachtet, wobei während dieser Zeit Anzeichen für allgemeine Stimulierung (d. h. erhöhte spontane motorische Aktivität, Hyperaktivität bei fühlbarer Stimulierung, Zuckungen, beziehungsweise Krämpfe), allgemeine Depression (d. h. verringerte spontane motorische Aktivität, verringert Atmung) und autonome Aktivität (d. h. Miosis, Mydriasis, Diarrhea) beobachtet wurden. Die Tiere wurden auf Reflexänderungen (d. h. Flexor, Extensor) geprüft und unter Verwendung einer Kletterstange und eines geneigten Siebs auf das Vorhandensein von Sedationsataxie bewertet.

Das "Eddy Hot-Plate Method" (Nathan B. Eddy and Dorothy Leimbach, J. Pharmacol. Exper. Therap. 107:385, 1953) wurde zur Prüfung der Analgesie verwendet. Der Versuch wurde da-

909819/1249

durch beendet, daß man jedes Tier einem maximalen Elektroschock zur Prüfung der antikonvulsiven Aktivität unterwarf.

(2) Die antimetrazole Wirksamkeit wurde wie folgt gemessen: Verbindungen mit einer Anzahl von Dosen wurden bei Gruppen von sechs Mäusen verabfolgt. Eine Stunde später (oder eine halbe Stunde später, wenn die Verbindung intraperitoneal verabfolgt wurde) wurden die Tiere mit Metrazol 125 mg/kg intraperitoneal auf Ansprechen geprüft. Das Eintreten von clonischen und tonischen Konvulsionen und von Tod wurde eine halbe Stunde beobachtet. Der Schutz gegenüber Konvulsionen und Tod wurde durch Vergleich mit gleichzeitig ablaufenden Kontrollen bestimmt. Eine ED₅₀ gegenüber Konvulsionen und/oder Tod wurde statistisch ermittelt aus der Wahrscheinlichkeit der Abweichung vom Mittelwert von Dosisdiagrammen (probit-log dose curves).

(3) Antagonismus gegenüber Reserpinptosis wurde nach dem Verfahren von Rubin u.a. J.P.E.T. Vol 120 Seite 125 (1957) gemessen.

(4) Antitremorwirksamkeit wurde nach dem Verfahren von Everett u.a., Science Col. 124 Seite 29 (1956) gemessen.

(5) Ataxie wurde nach dem Verfahren von Dunham und Heya, J. Am. Pharm. Assoc. Scientific ed. Vol. 46 Seite 206 (1957) gemessen.

(6) Antimorphinwirksamkeit wurde nach dem Holtentest, "Acta Pharmacol et Toxicol" Vol 13 Seite 113 (1957) gemessen.
909819/1249

gemessen.

(7) Schutz gegenüber maximalem Elektroschock wurde nach dem Verfahren von Swinyard u.a., J. Pharmacol, Vol. 106 Seite 319 (1952) bestimmt.

(c) Die hypoglykämische Wirksamkeit wurde wie folgt gemessen:

Männliche Ratten mit einem Gewicht von 170 bis 200 g ließ man über Nacht nüchtern, wonach eine Kontrollblutprobe aus dem Schwanz entnommen und eine Testdosis von 60 mg/kg mittels Magensonde verabfolgt wurde. Nachfolgend wurden stündlich in Zwischenräumen von fünf Stunden Blutproben entnommen. Im allgemeinen wurde eine Verbindung als aktiv angesehen, wenn eine Senkung des Blutzuckers um ungefähr 20% während wenigstens drei der fünf Stunden langen Versuchsdauer beobachtet wurde.

(d) Die Antientzündungswirksamkeit wurde nach den Verfahren von Buttle u.a., Nature Vol. 159 Seite 629 (1957) und Winter u.a., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. Vol. 111 Seite 544 (1962) gemessen.

(e) Die diuretische Wirksamkeit wurde nach dem Verfahren von Lipschitz u.a., J. Pharmacol 79, 97 (1943) gemessen.

(f) Die antibakterielle Wirksamkeit wurde wie folgt gemessen:

909819/1249

BAD ORIGINAL

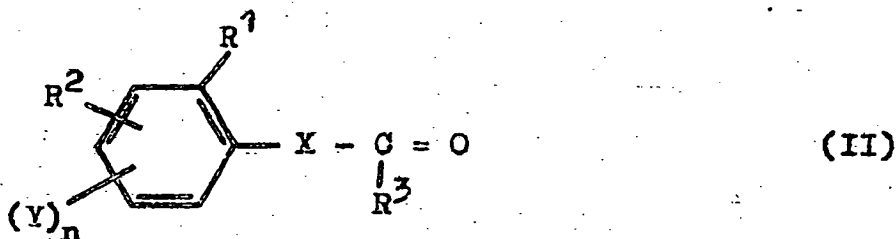
Stammlösungen mit 10 000 ug/ml wurden in geeigneten Trägern hergestellt. Zweifachverdünnungen wurden mit sterilem Wasser vorgenommen. 1 ml Mengen von jeder Verdünnung wurden in 9 ml Agarlösung in sterilen Petrischalen eingebracht. Die gehärtete Oberfläche wurde mit Versuchsorganismen beimpft und 18 Stunden bei 35°C bebrütet, wobei die Prüfung gegen verschiedene Standard-Mikroorganismen erfolgte und die minimale Inhibitionskonzentration (MIC) gemessen wurde.

Bei der therapeutischen Verwendung als medizinische Mittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen gewöhnlich mit einer Anfangsdosis von 0,1 mg bis 10 mg pro kg täglich verabfolgt. Die Dosierungen können sich jedoch in Abhängigkeit von den Bedürfnissen des Patienten ändern. Im besonderen kann Δ (2,6-Dichlorbenzyliden)-amino-7-guanidin, von dem gefunden wurde, daß es hervorragende hypotensive Wirksamkeit hat, bei Warmbluttieren im Bereich von 0,1 bis 10 mg pro kg pro Tag verwendet werden, obgleich Abänderungen vorgenommen werden können. Jedoch wird eine Dosishöhe im Bereich von 0,05 mg bis 2,5 mg pro kg Lebendgewicht pro Tag wünschenswerterweise verwendet, um wirksame Ergebnisse zu erzielen.

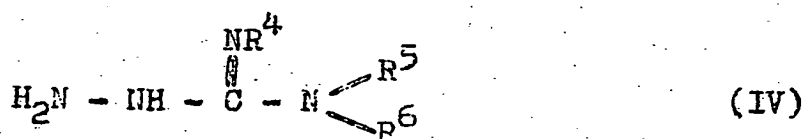
Im Hinblick darauf werden neue und brauchbare Zubereitungen dadurch geschaffen, daß man den Wirkstoff dieser Erfindung mit einem Futtermittel mischt. Geeignete Futtermittel sind bei F.B. Morrison "Feeds and Feeding", New York (1948) beschrieben.

Wenn (a) R^3 Cycloalkyl von 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, niederes Alkyl oder Benzyl ist und die verbleibenden Veränderlichen (die Reste R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , X, Y und n) die gleiche Bedeutung wie oben haben, oder (b) R^3 Wasserstoff ist und R^1 , R^2 und Y Nitro, Amino, niederes Alkyl, substituiertes oder nicht substituiertes Benzyloxy oder Trifluormethyl sind, wobei n = 1, 2 oder 3 ist, oder R^2 und Y zusammen einen Methylendioxyrest bilden, wobei n = 1 ist, sind die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) neue Verbindungen und die Erfindung schafft weiterhin solche Verbindungen und ihre Säureadditionssalze.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können hergestellt werden, wenn man ein Aldehyd oder Keton der allgemeinen Formel



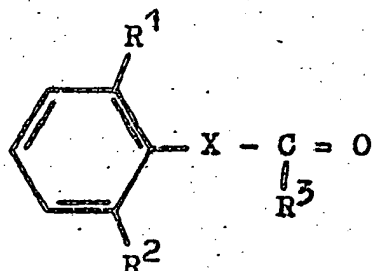
mit einem Aminoguanidin der allgemeinen Formel



oder einem Salz derselben umgesetzt, wobei in den Formeln die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y, n und X die im Zusammenhang mit der allgemeinen Formel (I) angegebene Bedeutung

909819/1249

tung haben. Vorzugsweise ist bei der Verbindung der allgemeinen Formel (III) $n = 0$ und R^2 in der 6-Stellung, d.h. es ist eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin die Reste R^1 , R^2 , R^3 und X die im Zusammenhang mit der allgemeinen Formel (II) angegebenen Bedeutungen haben.

Die Reaktion wird gewöhnlich durch Erhitzen des Aldehyd oder Ketons, in Lösung in einem organischen Lösungsmittel, (zum Beispiel Äthanol) mit einer sauren wäßrigen Lösung eines löslichen Säureadditionssalzes des Aminoguanidin, zum Beispiel dem Nitrat oder Acetat durchgeführt. Das Erhitzen wird im allgemeinen auf einem Dampfbad bei Reaktionszeiten von wenigen Minuten (zum Beispiel 10 Minuten) bis zu mehreren Stunden (zum Beispiel 16 Stunden) durchgeführt, wobei die Zeit von der besonderen zur Herstellung vorgesehenen Verbindung abhängig ist. Das Vorhandensein einer anorganischen oder organischen Säure (zum Beispiel Salpetersäure, Essigsäure, Milchsäure, Glycolsäure, Trifluoressigsäure, Ameisensäure oder Glukonsäure) wird während der Reaktion empfohlen, wobei in diesem Falle das Produkt als Säureadditionssalz erhalten wird. Die freie Base hiervon kann, wenn gewünscht, durch Neutralisieren mit einer geeigneten

Base erhalten werden.

Viele der substituierten Phenylcarbonyl-Ausgangsmaterialien der allgemeinen Formel (III) sind im Handel erhältlich und sie und andere können ebenso nach irgendeinem herkömmlichen Verfahren, wie bei C.A. 62, 9954f und 57, 13678C beschrieben, hergestellt werden. Die hier als Reaktionspartner verwendeten Alkyl-substituierten Aminoguanidine können nach dem Verfahren hergestellt werden, das in J. Med. Chem. 6, 283 (1963) beschrieben ist, während (2-Imidazolin-2-yl)-hydrazin nach dem in J. Org. Chem. 18, 790 (1953) beschriebenen Verfahren hergestellt werden kann.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können weiterhin nach anderen, dem Fachmann bekannten, Verfahren hergestellt werden, beispielsweise wenn die Reste R^4 , R^5 und R^6 Wasserstoff sind, durch Erhitzen eines entsprechenden Thiosemicarbazid des Aldehyds oder Ketons der Formel (III) mit Ammoniak oder durch Umsetzen eines entsprechenden Hydrazons des Aldehyds oder Ketons der allgemeinen Formel (III) mit Cyanamid.

Die Säureadditionssalze können durch Behandeln der freien Base mit einer Säure hergestellt werden. Geeignete Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen beinhalten u. a. anorganische Säuren, wie Halogenwasserstoffsäuren (zum Beispiel Salz- und Bromwasserstoffsäuren), Schwefelsäure, Salpetersäure und Phosphorsäure, und organische

909819/1249

Säuren wie Milchsäure, Fumarsäure, Apfelsäure, Zitronensäure, Ameisensäure, Essigsäure, Glykolsäure, Bernsteinsäure, Glukonsäure, Glutarsäure und Maleinsäure.

Die nachfolgenden nicht einschränkenden Beispiele erläutern die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), und pharmazeutischer Zubereitungen, die solche Verbindungen enthalten.

Beispiel 1

[(2,6-Dichlorbenzyliden)-amino]-guanidinacetat

Eine Lösung von 4,5 g 2,6-Dichlorbenzaldehyd in 20 ml Äthanol wird zu einer Lösung von 3,5 g Aminoguanidinbicarbonat in 40 ml Wasser und 2,5 ml Essigsäure zugegeben. Es trennt sich ein Öl ab, das sich allmählich löst, wenn die Lösung auf dem Dampfbad erhitzt wird. Nach einer Stunde wird die Lösung filtriert und auf halbes Volumen in einer kristallisierenden Schale konzentriert unter Bildung von 5,5 g festem [(2,6-Dichlorbenzyliden)-amino]-guanidinacetat mit einem Schmelzpunkt von 192,5° unter Zerfall.

Analyse: Errechnet für $C_8H_8Cl_2N_4 \cdot C_2H_4O_2$

%: 41,25 C, 4,16 H, 24,36 Cl, 19,25 N

Gefunden %: 41,11 C, 4,23 H, 24,55 Cl, 19,21 N

In ähnlicher Weise, wenn man das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 anwendet, aber eine andere organische oder anorganische Säure anstelle von Essigsäure verwendet, wird

909819/1249

-21-

BAD ORIGINAL

das entsprechende Säureadditionssalz erhalten.

Beispiel 2

[(2-Chlor-6-fluorbenzyliden)-amino]-guanidinnitrat

Folgt man dem Verfahren von Beispiel 1, setzt aber 2-Chlor-6-fluorbenzylaldehyd an die Stelle von 2,6-Dichlorbenzaldehyd und Salpetersäure an die Stelle von Essigsäure, so wird [(2-Chlor-6-fluorbenzyliden)-amino]-guanidinnitrat mit einem Schmelzpunkt von 222 bis 223°C (Zerfall) erhalten.

Analyse: Errechnet für $C_8H_8ClFN_4 \cdot HNO_3$:

%: 34,61 C, 3,27 H, 25,23 N, 12,77 Cl

Beispiel 3

[(2,6-Dibrom- α -methylbenzyliden)-amino]-guanidinacetat

Folgt man dem Verfahren von Beispiel 1, setzt aber 2,6-Dibromacetophenon an die Stelle von 2,6-Dichlorbenzaldehyd, so erhält man [(2,6-Dibrom- α -methylbenzyliden)-amino]-guanidinacetat.

Beispiel 4

[(2,6-Difluor- α -äthylbenzyliden)-amino]-guanidinacetat

Folgt man dem Verfahren von Beispiel 1, setzt aber 2,6-Difluorpropiofenon an die Stelle von 2,6-Dichlorbenzaldehyd, so erhält man [(2,6-Difluor- α -äthylbenzyliden)-amino]-guanidinacetat.

Beispiel 5

[(2,6-Dichlor- α -benzyliden)-amino]-guanidinacetat

Folgt man dem Verfahren von Beispiel 1, setzt aber 2,6-Dichlor- α -phenylacetophenon an die Stelle von 2,6-Dichlorbenzaldehyd, so erhält man [(2,6-Dichlor- α -phenylbenzyliden)-amino]-guanidinacetat nach einer langen Erhitzungszeitdauer.

Beispiel 6

[(2,6-Dichlor- α -allylbenzyliden)-amino]-guanidinacetat

Folgt man dem Verfahren von Beispiel 1, setzt aber 2,6-Dichlor- α -vinylacetophenon an die Stelle von 2,6-Dichlorbenzaldehyd, so erhält man [(2,6-Dichlor- α -allylbenzyliden)-amino]-guanidinacetat.

Beispiel 7

[(2,6-Dichlor- α -äthynylbenzyliden)-amino]-guanidinacetat

Folgt man dem Verfahren von Beispiel 1, setzt aber 2,6-Dichlorpropiolophenon an die Stelle von 2,6-Dichlorbenzaldehyd, so erhält man [(2,6-Dichlor- α -äthynylbenzyliden)-amino]-guanidinacetat.

Beispiel 8

[(2,6-Dichlor- α -propylbenzyliden)-amino]-guanidinacetat

Folgt man dem Verfahren von Beispiel 1, setzt aber 2,6-Dichlorbutyrophenon an die Stelle von 2,6-Dichlorbenzaldehyd, so erhält man [(2,6-Dichlor- α -propylbenzyliden)-amino]-guanidinacetat.

909819/1249

BAD ORIGINAL

Beispiel 9

[(2,6-Dichlor- α -cyclopropylbenzyliden)-amino]-guanidinacetat

Folgt man dem Verfahren von Beispiel 1, setzt aber 2,6-Dichlorcyclopropiophenon an die Stelle von 2,6-Dichlorbenzaldehyd, so erhält man [(2,6-Dichlor- α -cyclopropylbenzyliden)-amino]-guanidinacetat.

Beispiel 10

[(2,6-Dimethyl- α -cyclobutylbenzyliden)-amino]-guanidinhydrochlorid

Folgt man dem Verfahren von Beispiel 1, setzt aber 2,6-Dimethylcyclobutyrophenon an die Stelle von 2,6-Dichlorbenzaldehyd und Salzsäure an die Stelle von Essigsäure, so erhält man [(2,6-Dimethyl- α -cyclobutylbenzyliden)-amino]-guanidinhydrochlorid.

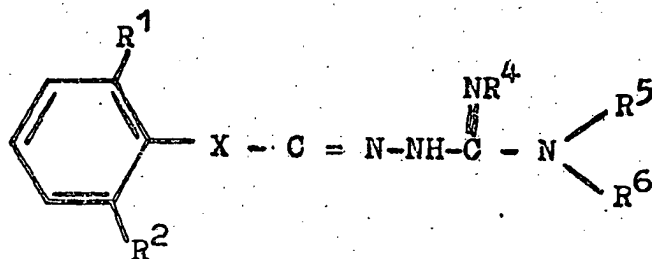
Beispiel 11

[(2,6-Dimethoxy- α -cyclopentylbenzyliden)-amino]-guanidinsulfat

Folgt man dem Verfahren von Beispiel 1, setzt aber 2,6-Dimethoxycyclopentiophenon an die Stelle von 2,6-Dichlorbenzaldehyd und Schwefelsäure an die Stelle von Essigsäure, so erhält man [(2,6-Dimethoxy- α -cyclopentylbenzyliden)-amino]-guanidinsulfat.

Beispiel 12

Wenn man das Verfahren der vorausgehenden Beispiele mit geeigneten Reaktionspartnern wiederholt, so werden Säureadditionssalze von Verbindungen erhalten, die der nachfolgenden Formel entsprechen



worin in jeder Verbindung die Substituenten die nachfolgende Bedeutung haben:

	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>X</u>
(a)	F	F	H	H	H	H	-
(b)	CH ₃	CH ₃	C ₅ H ₁₁	H	H	H	-
(c)	Cl	Cl	H	H	H	CH ₃	-
(d)	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
(e)	Cl	Cl	H	H	H	H	CH=CH
(f)	Br	Br	CH ₃	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	-
(g)	NO ₂	NO ₂	H	H	C ₃ H ₇	H	-
(h)	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	H	CH ₃	H	CH ₃	-
(i)	Cl	Cl	H	H	H	H	CH ₂
(j)	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅	H	H	C ₄ H ₉	-
(k)	Br	Br	H	H	H	H	-
(l)	CH ₃ O	CH ₃ O	H	C ₃ H ₇	H	H	-
(m)	Cl	Cl	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂
(n)	Cl	Br	H	H	H	H	-
(o)	Br	F	H	H	H	H	-

909819/1249

Beispiel 13

Folgt man dem Verfahren von Beispiel 1, setzt aber 2-(2-Imidazolin-2-yl)-hydrazinhydrochlorid an die Stelle von Aminoguanidin und Salzsäure an die Stelle von Essigsäure, so erhält man 2,6-Dichlorbenzaldehyd, (2-imidazolin-2-yl)-hydrazon.

In ähnlicher Weise werden die nachfolgenden Verbindungen hergestellt:

2,6-Dibrombenzaldehyd, (2-imidazolin-2-yl)-hydrazon;
2,6-Dimethylbenzaldehyd, (2-imidazolin-2-yl)-hydrazon; und
2,6-Dimethoxybenzaldehyd, (2-imidazolin-2-yl)-hydrazon.

Beispiel 14

Wiederholt man das Verfahren von Beispiel 1, so werden die nachfolgenden Verbindungen hergestellt:

[(2,6-Dimethyl- β -cyclopropylphenethyliden)-amino]-guanidin;
[(2,6-Diäthoxy- β -methylphenethyliden)-amino]-guanidin;
[(2,6-Dibromphenethyliden)-amino]-guanidin;
[(β -(2,6-Diäthylphenyl)- γ -methylpropyliden)-amino]-guanidin;
[(β -(2,6-Dibromphenyl)-propyliden)-amino]-guanidin;
[(2,6-Dimethoxycinnamyliden)-amino]-guanidin und
[(2,6-Dimethylcinnamyliden)-amino]-guanidin.

Beispiel 15

[(2,4-Dichlorbenzyliden)-amino]-guanidinsalze

(a) Eine Lösung von 9 g 2,4-Dichlorbenzaldehyd in 25 ml

909819/1249

Äthanol wurde einer Lösung von 7 g Aminoguanidinbicarbonat, gelöst in 60 ml Wasser und 3,2 ml konzentrierter Salpetersäure zugegeben, wozu 60 ml Äthanol zugegeben wurden. Die Lösung wurde auf dem Dampfbad erwärmt und nach 10 Minuten begann sich eine Ausfällung, allmählich zunehmend bis zu 1 Stunde, abzutrennen. Der Feststoff wurde auf einem Filter gesammelt und mit Wasser und Äthanol gewaschen. Er wog 15 g und hatte einen Schmelzpunkt bei 245 bis 246°C unter Zerfall.

Analyse: Errechnet für $C_8H_9Cl_2N_5O_3$:

%: 32,67 C, 3,09 H, 24,11 Cl, 23,81 N

Gefunden: %: 32,71 C, 2,82 H, 24,2 Cl, 23,6 N

(b) Setzt man 5,5 ml Milchsäure an die Stelle der Salpetersäure in Beispiel 15 (a), so wird das Lactat erhalten. Ausbeute 11 g, Schmelzpunkt 187 bis 188°C.

Analyse: Errechnet für $C_8H_8Cl_2N_4 \cdot C_3H_6O_3$:

%: 41,14 C, 4,39 H, 22,08 Cl, 17,45 N

Gefunden %: 41,37 C, 4,44 H, 21,7 Cl, 17,7 N

(c) Setzt man 4,5 g Glykolsäure an die Stelle der Salpetersäure von Beispiel 15(a), so wird das Glykolat erhalten. Ausbeute 10 g, Schmelzpunkt 215 bis 216°C.

Analyse: Errechnet für $C_8H_8Cl_2N_4 \cdot C_2H_4O_3$:

%: 39,10 C, 3,94 H, 23,09 Cl, 18,24 N

Gefunden %: 38,70 C, 3,76 H, 23,0 Cl, 18,3 N

(d) Man gibt 3,5 g 2,4-Dichlorbenzaldehyd in 10 ml Äthanol

909819/1249

zu 2,0 g Trifluoressigsäure, gelöst in 30 ml Wasser und 2,7 g Aminoguanidinbicarbonat, filtriert die Lösung und konzentriert sie in einer Verdampfungsschale, und erhält 4 g Trifluoracetat mit einem Schmelzpunkt von 163 bis 164°C.

Analyse: Errechnet für $C_8H_8Cl_2N_4 \cdot CF_3COOH$:

%: 34,79 C, 2,62 H, 20,55 Cl, 16,52 F

Gefunden %: 34,46 C, 2,62 H, 16,2 N, 20,4 Cl,

16,4 F.

(e) Die Zugabe von 2,5 ml Ameisensäure zu einer Suspension von 3,5 g Aminoguanidinbicarbonat in 50 ml Wasser ergibt eine Lösung, zu welcher 4,5 g 2,4-Dichlorbenzaldehyd in 30 ml Äthanol zugegeben wurde. Es wurde ein Öl abgetrennt, das sich allmählich in dem Maß löste, als das Gemisch auf dem Dampfbad erhitzt wird. Nach einer Stunde war das Öl verschwunden, und die Lösung wurde in eine Verdampfungsschale filtriert und auf halbes Volumen konzentriert, wobei sich kleine weiße Rosetten zu bilden begannen. Weiße Plättchen des Formiats füllten später die Flüssigkeit und wurden auf einem Filter gesammelt unter Bildung von 4,5 g, Schmelzpunkt 245 bis 246°C unter Zerfall.

Analyse: Errechnet für $C_9H_{10}Cl_2N_4O_2$:

%: 39,01 C, 3,64 H, 25,59 Cl, 20,22 H

Gefunden %: 38,82 C, 3,64 H, 25,8 Cl, 20,13 N

(f) Eine Lösung von 9g 2,4-Dichlorbenzaldehyd in 30 ml Äthanol wurde zu 7 g Aminoguanidinbicarbonat, gelöst in 30 ml Wasser, mit 9 g Glukonsäureanhydrid zugegeben und

909819/1249

das Gemisch über Nacht auf dem Dampfbad erhitzt. Die sirupartige Lösung wurde zur Trockne auf einem Dampfbad konzentriert, wobei das Glukonat als glasiger Feststoff zurückblieb, der nach Pulverisieren eine elektrische Ladung aufnahm und sehr leicht als Aerosol dispergiert wurde. Das Pulver hatte einen Schmelzpunkt bei $82,4^{\circ}\text{C}$.

Analyse: Errechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_8$:

%: 38,11 C, 4,11 H, 16,07 Cl, 12,70 N

Gefunden %: 38,45 C, 4,56 H, 16,6 Cl, 13,06 N

(g) Eine Lösung von 9 g 2,4-Dichlorbenzaldehyd in 50 ml Äthanol wurde gemischt mit einer Lösung von 7 g Aminoguanidinbicarbonat in 80 ml Wasser, wurde mit 4 ml Essigsäure auf dem Dampfbad 2 Stunden erhitzt und filtriert. Nach Abkühlen lagerten sich 15 g weiße Plättchen des Acetats ab mit einem Schmelzpunkt bei 187 bis 188°C unter Zerfall.

Analyse: Errechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$:

%: 41,25 C, 4,16 H, 24,36 Cl, 19,25 N

Gefunden %: 41,19 C, 3,84 H, 24,4 Cl, 19,5 N

Beispiel 16

[(2,4-Dichlor- α -methylbenzyliden)-amino]-guanidinacetat

Eine Lösung von 10 g 2,4-Dichloracetophenon in 40 ml Äthanol wurde zu einer Lösung von 7 g Aminoguanidinbicarbonat in 40 ml Wasser und 4 ml Essigsäure zugegeben. Dies ergab ein Gemisch von Öl und überstehender wässriger Lösung, das drei Tage auf einem Dampfbad erhitzt wurde, wobei ein wenig

Öl noch vorhanden war. Nach Abkühlen wurden 2 g weißer Feststoff, Schmelzpunkt 170 bis 171°C, langsam abgetrennt.

Analyse: Errechnet für $C_{11}H_{14}Cl_2N_2O_4$:

%: 43,29 C, 4,62 H, 23,24 Cl, 18,36 N

Gefunden %: 43,32 C, 4,86 H, 22,8 Cl, 18,37 N

Beispiel 17

[(3,5-Dichlor-3-hydroxybenzyliden)-amino]-guanidin

Eine Lösung von 10 g 3,5-Dichlorsalicylaldehyd in 25 ml Äthanol wurde zu einer Lösung von 7 g Aminoguanidinbicarbonat in 30 ml Wasser und 4 ml Essigsäure zugegeben. Nach zweistündigem Erhitzen der sich ergebenden Lösung auf einem Dampfbad wurden 11 g hellgelbes Pulver, Schmelzpunkt 249 bis 250°C, nach Abkühlen abgetrennt.

Analyse: Errechnet für $C_8H_8Cl_2N_4O$:

%: 38,88 C, 3,26 H, 28,70 Cl, 22,68 N

Gefunden %: 39,08 C, 3,19 H, 28,7 Cl, 22,94 N

Beispiel 18

[(2,5-Dibrom- α -äthylbenzyliden)-amino]-guanidinnitrat

Zu 220 g 1,4-Dibrombenzol und 180 g wasserfreiem Aluminiumchlorid wurden 80 g Propionsäureanhydrid unter Rühren zugegeben und über Nacht bei 80°C erhitzt. Das Gemisch wurde dann über Eis gegossen und die untere ölige Schicht in Chloroform aufgenommen, mit Wasser gewaschen und destilliert. Das blassgelbe Produkt (2,5-Dibrompropiofenon) hatte einen

Siedepunkt bei 165 bis 170°C/15 mm und wog 130 g.

Analyse: Errechnet für $C_9H_8Br_2O$:

%: 37,03 C, 2,76 H, 54,76 Br

Gefunden %: 36,06 C, 2,32 H, 55,0 Br

Eine Lösung von 15 g 2,5-Dibrompropiophenon in 30 ml Äthanol wurde zu einer Lösung von 10 g Aminoguanidinbicarbonat in 50 ml Wasser und 4 ml Salpetersäure zugegeben und das Gemisch über Nacht auf dem Dampfbad erhitzt. Nach Abkühlen trennten sich 9 g weiße Kristalle der in der Überschrift bezeichneten Verbindung ab, Schmelzpunkt 173 bis 174°C unter Zerfall.

Analyse: Errechnet für $C_{10}H_{13}Br_2N_5O_3$:

%: 29,22 C, 3,19 H, 38,88 Br, 17,04 N

Gefunden %: 29,62 C, 3,24 H, 38,8 Br, 17,36 N

Beispiel 19

[(2,6-Dichlor-3-hydroxybenzyliden)-amino]-guanidininformiat

Eine Lösung von 7 g 2,6-Dichlor-3-hydroxybenzaldehyd in 30 ml Äthanol wurde zu einer Lösung von 5 g Aminoguanidinbicarbonat in 30 ml Wasser und 4 ml Ameisensäure zugegeben und das Gemisch über Nacht auf dem Dampfbad erhitzt. Nach Abkühlen wurden 7,5 g weiße Kristalle, Schmelzpunkt 196 bis 197°C, gesammelt.

Analyse: Errechnet für $C_9H_{10}Cl_2N_4O_3$:

%: 36,88 C, 3,43 H, 24,19 Cl, 19,12 N

Gefunden %: 36,84 C, 3,43 H, 24,6 Cl, 19,32 N

909819/1249

Beispiel 20

[(2,4,6-Trichlor-3-hydroxybenzyliden)-amino]-guanidin-
formiat

Eine Lösung von 12 g 2,4,6-Trichlor-3-hydroxybenzaldehyd, Schmelzpunkt 144 bis 145°C, in 30 ml Alkohol wurde zu einer Lösung von 7 g Aminoguanidinbicarbonat in 30 ml H₂O und 4 ml Ameisensäure zugegeben, und das Gemisch 30 Minuten auf dem Dampfbad erhitzt. Nach Abkühlen wurde eine Schicht des gelben Feststoffs abgetrennt, und langsam in eine dicke Masse weißer Nadeln überführt, die nach Sammeln auf einem Filter einen Schmelzpunkt von über 320°C hatten, wobei sie bei 260°C gelb wurden.

Analyse: Errechnet für C₉H₉Cl₃N₄O₃:

%: 33,00 C, 2,77 H, 32,47 Cl, 17,10 N

Gefunden %: 33,25 C, 3,05 H, 32,9 Cl, 17,33 N

Beispiel 21

[(2,5-Dibrom-α-methylbenzyliden)-amino]-guanidin-formiat

Zu einer Lösung von 14 g 2,5-Dibromacetophenon in 30 ml Äthanol wurden 8 g Aminoguanidinbicarbonat, gelöst in 30 ml Wasser und 5 ml Ameisensäure (85%) zugegeben. Das sich ergebende Gemisch wurde über Nacht auf einem Dampfbad belassen, um eine klare Lösung zu ergeben, aus welcher man bei Abkühlen 4 g weiße Plättchen, Schmelzpunkt 216 bis 217°C, abtrennte.

Analyse: Errechnet für C₁₀H₁₂Br₂N₄O₂:

%: 31,60 C, 3,18 H, 43,03 Br, 14,75 N

Gefunden %: 31,99 C, 2,88 H, 43,2 Br, 14,30 N

909819/1249

-32-

Beispiel 22[(2,5-Dichlor- α -äthylbenzyliden)-amino]-guanidinacetat

Nach dreitätigem Erhitzen eines Gemischs einer Lösung von 10 g 2,5-Dichlorpropiofenon in 50 ml Athanol und einer Lösung von 7 g Aminoguanidinbicarbonat in 80 ml Wasser und 5 ml Essigsäure auf dem Dampfbad, wurden Kristalle der in der Überschrift bezeichneten Verbindungen nach Abkühlen erhalten.

Beispiel 23[(2,6-Dichlor-3-methoxybenzyliden)-amino]-guanidinacetat

Unter Erhitzen einer Lösung von 3 g 2,6-Dichlor-3-methoxybenzaldehyd in 15 ml Athanol mit einer Lösung von 3 g Aminoguanidinbicarbonat in 15 ml Wasser und 3 ml Essigsäure über Nacht auf dem Dampfbad, wurden 2,5 g Kristalle der in der Überschrift bezeichneten Verbindung nach Abkühlen erhalten; Schmelzpunkt 162 bis 165°C unter Zerfall.

Analyse: Errechnet für $C_{11}H_{14}Cl_2N_4O_3$:

%: 41,14 C, 4,39 H, 22,08 Cl

Gefunden %: 41,41 C, 3,98 H, 21,5 Cl

Beispiel 24[(3,5-Dibrom-2-methoxybenzyliden)-amino]-guanidinformat

Durch zweistündiges Erhitzen einer Lösung von 15 g 3,5-Dibrom-2-methoxybenzaldehyd in 50 ml Athanol mit einer Lösung von 7 g Aminoguanidinbicarbonat in 30 ml Wasser und 5 ml Essigsäure auf einem Dampfbad, wurden Kristalle der in der

909819/1249

Überschrift bezeichneten Verbindung nach Abkühlen erhalten.

Beispiel 25

[(2,4,6-Trichlor-3-methoxybenzyliden)-amino]-guanidinacetat

Durch einstündiges Erhitzen einer Lösung von 15 g 2,4,6-Trichlor-3-methoxybenzaldehyd in 50 ml Äthanol mit einer Lösung von 7 g Aminoguanidinbicarbonat in 30 ml Wasser und 5 ml Ameisensäure auf dem Dampfbad, wurden Kristalle der in Überschrift bezeichneten Verbindung nach Abkühlen erhalten.

Beispiel 26

[(2,6-Dichlor-3-äthoxybenzyliden)-amino]-guanidinformiat

Wenn man über Nacht 50 ml äthanolische Lösung von 10 g 2,6-Dichlor-3-äthoxybenzaldehyd (hergestellt durch Behandlung von 2,6-Dichlor-3-hydroxybenzaldehyd, das in einer Lösung von überschüssigen Kaliumcarbonat mit Diäthylsulfat gerührt wurde) mit einer Lösung von 7 g Aminoguanidinbicarbonat in 30 ml Wasser und 5 ml Ameisensäure auf einem Dampfbad erhitzt, werden Kristalle der in der Überschrift bezeichneten Verbindung nach Abkühlen erhalten.

Beispiel 27

[(2,4,6-Trichlor-3-äthoxybenzyliden)-amino]-guanidinformiat

Man erhitzt eine Stunde eine 50 ml äthanolische Lösung von 15 g 2,4,6-Trichlor-3-äthoxybenzaldehyd, (hergestellt durch Behandeln von 2,4,6-Trichlor-3-hydroxybenzaldehyd, der in

einer Lösung von Kaliumcarbonat im Überschuß mit Diäthylsulfat gerührt wird) mit einer Lösung von 7 g Aminoguanidinbicarbonat in 30 ml Wasser und 5 ml Ameisensäure auf dem Dampfbad, und erhält nach Abkühlen Kristalle der in der Überschrift bezeichneten Verbindung.

Beispiel 28

[(3,5-Dichlor-2-äthoxybenzyliden)-amino]-7-guanidinformat

Durch zweistündiges Erhitzen einer 50 ml äthanolischen Lösung von 10 g 3,5-Dichlor-2-äthoxybenzaldehyd (hergestellt durch Behandeln einer gerührten Lösung von 3,5-Dichlor-salicylaldehyd in überschüssigem wäßrigem Kaliumcarbonat mit Diäthylsulfat) mit einer Lösung von 7 g Aminoguanidinbicarbonat in 30 ml Wasser und 5 ml Ameisensäure auf dem Dampfbad, und erhält nach Abkühlen Kristalle der in der Überschrift bezeichneten Verbindung.

Beispiel 29

[(2,5-Dichlor- α -n-propylbenzyliden)-amino]-7-guanidinacetat

Eine Lösung von 10 g 2,5-Dichlorbutyrophenon (hergestellt durch Behandeln eines Gemischs von 1,4-Dichlorbenzol und Buttersäureanhydrid mit einem Überschuß von Aluminiumchlorid) in 30 ml Äthanol und 30 ml Butanol, wird mit einer Lösung von 7 g Aminoguanidinbicarbonat in 30 ml Wasser mit 5 ml Essigsäure gemischt und auf dem Dampfbad drei Tage erhitzt, wodurch man nach Abkühlen Kristalle der in der Überschrift bezeichneten Verbindung erhält.

909819/1249

BAD ORIGINAL³⁵⁻

Beispiel 30

[(2,4-Diäthoxy- α -methylbenzyliden)-amino]-guanidinacetat

Eine Lösung von 10 g 2,4-Diäthoxyacetophenon in 30 ml Äthanol wurde einer Lösung von 7 g Aminoguanidinbicarbonat in 30 ml Wasser und 5 ml Essigsäure zugegeben und über Nacht auf dem Dampfbad erhitzt, wodurch man nach Abkühlen die in der Überschrift bezeichnete Verbindung erhält.

Beispiel 31

[(2,5-Dichlor- α -methylbenzylidin)-amino]-guanidin

Diese Verbindung wurde hergestellt aus 2,5-Dichloracetophenon (10 g), Aminoguanidinbicarbonat (7 g) und Essigsäure nach dem Verfahren von Beispiel 1; Ausbeute 6 g, Schmelzpunkt 182 bis 183°C (Zerfall).

Beispiel 32

[(4-Chlor-2-nitrobenzylidin)-amino]-guanidin

Diese Verbindung wurde hergestellt aus 4-Chlor-2-nitrobenzaldehyd (5 g), Aminoguanidinbicarbonat (4 g) und Essigsäure nach dem Verfahren von Beispiel 1. Ausbeute 5,5 g, Schmelzpunkt 255 bis 256°C (Zerfall).

Beispiel 33

[(5-Bromsalicyliden)-amino]-guanidin

Diese Verbindung wurde hergestellt aus 5-Brom-2-hydroxybenzaldehyd (10 g), Aminoguanidinbicarbonat (7 g) und Essig-

säure nach dem Verfahren von Beispiel 1. Ausbeute 13 g, Schmelzpunkt 175 bis 176°C.

Beispiel 34

[(5-Chlor-2-nitrobenzylidin)-amino]-guanidin

Diese Verbindung wurde hergestellt aus 5-Chlor-2-nitrobenzaldehyd (9,3 g), Aminoguanidinbicarbonat (7 g) und Essigsäure nach dem Verfahren von Beispiel 1. Ausbeute 10g, Schmelzpunkt 205,6°C (Zerfall).

Beispiel 35

[(4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzylidin)-amino]-guanidin

Diese Verbindung wurde hergestellt aus 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd (11 g), Aminoguanidinbicarbonat (7 g) und Essigsäure nach dem Verfahren von Beispiel 1. Ausbeute 11,5 g, Schmelzpunkt 250°C (Zerfall).

Beispiel 36

[(2,4-Dinitrobenzylidin)-amino]-guanidin

Diese Verbindung wurde hergestellt aus 2,4-Dinitrobenzaldehyd (4 g), Aminoguanidinbicarbonat (3 g) und Essigsäure nach dem Verfahren von Beispiel 1. Ausbeute 3 g, Schmelzpunkt 227 bis 228°C (Zerfall).

Beispiel 37

[(2-Nitro-5-hydroxybenzylidin)-amino]-guanidin

Diese Verbindung wurde hergestellt aus 2-Nitro-5-hydroxy-

benzaldehyd (9 g), Aminoguanidinbicarbonat (7 g) und Essigsäure nach dem Verfahren von Beispiel 1. Ausbeute 13,5 g, Schmelzpunkt 210°C (Zerfall).

Beispiel 38

[(2,5-Dimethoxy- α -methylbenzylidin)-amino]-guanidin

Diese Verbindung wurde hergestellt aus 2,5-Dimethoxyaceto-phenon (9 g), Aminoguanidinbicarbonat (7 g) und Essigsäure nach dem Verfahren von Beispiel 1. Ausbeute 2,5 g, Schmelzpunkt 154 bis 155°C (Zerfall).

Beispiel 39

[(2,6-Dihydroxy- α -methylbenzylidin)-amino]-guanidin

Diese Verbindung wurde hergestellt aus 2,6-Dihydroxyaceto-phenon (8 g), Aminoguanidinbicarbonat (7 g) und Salpetersäure nach dem Verfahren von Beispiel 1. Ausbeute 7 g, Schmelzpunkt 149 bis 150°C.

Beispiel 40

[(2-Hydroxy-3-nitrobenzylidin)-amino]-guanidin

Diese Verbindung wurde hergestellt aus 2-Hydroxy-3-nitrobenzaldehyd (5 g), Aminoguanidinbicarbonat (5,5 g) und Essigsäure nach dem Verfahren von Beispiel 1. Ausbeute 7 g, Schmelzpunkt 315°C (Zerfall).

Beispiel 41

[(2,3-Dimethoxybenzylidin)-amino]-guanidin

Diese Verbindung wurde hergestellt aus 2,3-Dimethoxybenzaldehyd (8 g), Aminoguanidinbicarbonat (7 g) und Essigsäure nach dem Verfahren von Beispiel 1. Ausbeute 7 g, Schmelzpunkt 163 bis 164°C (Zerfall).

Beispiel 42

[(α -2,5-Trimethylbenzylidin)-amino]-guanidin

Diese Verbindung wurde hergestellt aus 2,5-Dimethylacetophenon (7 g), Aminoguanidinbicarbonat (7 g) und Salpetersäure nach dem Verfahren von Beispiel 1. Ausbeute 7 g, Schmelzpunkt 187 bis 188°C (Zerfall).

Beispiel 43

[(α ,2,4-Trimethylbenzylidin)-amino]-guanidin

Diese Verbindung wurde hergestellt aus 2,4-Dimethylacetophenon (7 g), Aminoguanidinbicarbonat (7 g) und Salpetersäure nach dem Verfahren von Beispiel 1. Ausbeute 9,5 g, Schmelzpunkt 204 bis 205°C (Zerfall).

Beispiel 44

[(2,6-Dichlor-3-nitrobenzylidin)-amino]-guanidin

Diese Verbindung, hergestellt aus 2,6-Dichlor-3-nitrobenzaldehyd (10 g), Aminoguanidinbicarbonat (7 g) und Essigsäure nach dem Verfahren von Beispiel 1, ergab faserige

Kristalle, die schwer zu reinigen waren. Diese wurden durch Zugabe von 2,5 ml Salpetersäure zu dem Nitrat umgewandelt. Ausbeute 7 g, Schmelzpunkt 225°C (Zerfall).

Beispiel 45

[(2,5-Diäthoxy- α -methylbenzylidin)-amino]-guanidin

Diese Verbindung wurde hergestellt aus 2,5-Diäthoxyacetonphenon (10 g), Aminoguanidinb-carbonat (7 g) und Salpetersäure nach dem Verfahren von Beispiel 1. Ausbeute 9 g, Schmelzpunkt 163 bis 164°C.

Beispiel 46

[(2,3,4,5,6-Pentafluorbenzylidin)-amino]-guanidin

Diese Verbindung wurde hergestellt aus 2,3,4,5,6-Pentafluorbenzaldehyd (5 g), Aminoguanidinbcarbonat (3 g) und Essigsäure nach dem Verfahren von Beispiel 43. Ausbeute 0,6 g, Schmelzpunkt 262 bis 263°C (Zerfall).

Beispiel 47

[(2-Chlorpiperonyliden)-amino]-guanidin

Diese Verbindung wurde hergestellt aus 2-Chlor-3,4-methylendioxybenzaldehyd (10 g), Aminoguanidinbcarbonat (7 g) und Essigsäure nach dem Verfahren von Beispiel 1. Ausbeute 11 g, Schmelzpunkt 211 bis 212°C (Zerfall).

Beispiel 48

[(2,4-Dimethoxybenzylidin)-amino]-guanidin

Diese Verbindung wurde hergestellt aus 2,4-Dimethoxybenz-

aldehyd (9 g), Aminoguanidinbicarbonat (7 g) und Salpetersäure nach dem Verfahren von Beispiel 1. Ausbeute 12 g, Schmelzpunkt 209 bis 210°C (Zerfall).

Beispiel 49

[(2,6-Dichlor-3-methoxybenzylidin)-amino]-guanidin

Diese Verbindung wurde hergestellt aus 2,6-Dichlor-3-methoxybenzaldehyd (1 g), Aminoguanidinbicarbonat (1 g) und Salpetersäure nach dem Verfahren von Beispiel 1. Ausbeute 1,2 g, Schmelzpunkt 265°C (Zerfall).

Beispiel 50

[(α -2,4,5-Tetramethylbenzylidin)-amino]-guanidin

Diese Verbindung wurde hergestellt aus 2,4,5-Trimethylacetophenon (10 g), Aminoguanidinbicarbonat (7 g), und Salpetersäure nach dem Verfahren von Beispiel 1, mit der Zugabe von n-Butanol und 48-stündigem Erhitzen. Ausbeute 12 g, Schmelzpunkt 174 bis 175°C (Zerfall).

Beispiel 51

[(2,5-Diäthoxy- α -äthylbenzylidin)-amino]-guanidin

Diese Verbindung wurde hergestellt aus 2,5-Diäthoxypropio-phenon (10 g), Aminoguanidinbicarbonat (7 g) und Salpetersäure nach dem Verfahren von Beispiel 1. Ausbeute 12 g, Schmelzpunkt 132 bis 133°C.

Beispiel 52[(2-Benzyloxy-5-brombenzylidin)-amino]-7-guanidin

Diese Verbindung wurde hergestellt aus 2-Benzyloxy-5-brombenzaldehyd (10 g), Aminoguanidinbicarbonat (8 g) und Essigsäure nach dem Verfahren von Beispiel 44, unter Zugabe von Salpetersäure. Ausbeute 14 g, Schmelzpunkt 169 bis 170°C (Zerfall).

Beispiel 53[(5-Brom-2-(p-chlorbenzyloxy)-benzylidin)-7-amino]-guanidin

Diese Verbindung wurde hergestellt aus 5-Brom-2-(p-chlorbenzyloxy)-benzaldehyd (10 g), Aminoguanidinbicarbonat (8 g) und Essigsäure nach dem Verfahren von Beispiel 1. Ausbeute 11 g, Schmelzpunkt 249 bis 250°C (Zerfall).

Beispiel 54[(2,4-Dichlor- α -methylcinnamylidin)-amino]-7-guanidin

Diese Verbindung wurde hergestellt aus 2,4-Dichlorstyrylmethylketon (10 g), Aminoguanidinbicarbonat (7 g) und Essigsäure, nachfolgend durch Salpetersäure nach dem Verfahren von Beispiel 44. Ausbeute 1,5 g, Schmelzpunkt 235 bis 236°C (Zerfall).

Beispiel 55

Eine Einheitsflüssigkeitsdosierungs-Zubereitung, die zur oralen oder parenteralen Verabfolgung geeignet ist, wird hergestellt durch Mischen von 1 g [(2,6-Dichlorbenzyliden)-

amino γ -guanidinacetat in ausreichend sterilem destilliertem Wasser, das 0,5 Gew.% Carboxymethylcellulose enthält, wobei auf 100 ml aufgefüllt wird. Dieses Gemisch kann dann zur oralen Anwendung mit Geschmacksstoffen versehen oder aseptisch in sterile Ampullen abgefüllt werden, die dann abgeschmolzen, sterilisiert und unter Kühlung gelagert werden, bis sie zur Verwendung vorgesehen sind.

In ähnlicher Weise werden orale und parenterale flüssige Zubereitungen der nachfolgenden hypotensiven Mittel hergestellt:

Δ (2,6-Dibrombenzyliden)-amino γ -guanidine;
 Δ (2,6-Difluorbenzyliden)-amino γ -guanidin;
 Δ (2-Chlor-6-fluorbenzyliden)-amino γ -guanidinnitrat;
 Δ (2-Chlor-6-brombenzyliden)-amino γ -guanidin; und
 Δ (2-Brom-6-fluorbenzyliden)-amino γ -guanidin.

Beispiel 56

Tabletten und Kapseln zur oralen Verabfolgung werden nach den nachfolgenden Rezepturen hergestellt:

<u>Bestandteile</u>	<u>Milligramm</u>					
Δ (2,6-Dichlorbenzylidin)-amino γ -guanidinacetat	1	10	15	25	50	100
Milchzucker	296	287	282	272	247	197
Magnesiumstearat	<u>3</u>	<u>3</u>	<u>3</u>	<u>3</u>	<u>3</u>	<u>3</u>
	300	300	300	300	300	300

In ähnlicher Weise werden Tabletten und Kapseln der nach-

folgenden hypotensiven Mittel hergestellt:

\angle (2,6-Dibrombenzyliden)-amino γ -guanidin;

\angle (2,6-Difluorbenzyliden)-amino γ -guanidin;

\angle (2,6-Chlor-6-fluorbenzyliden)-amino γ -guanidinnitrat;

\angle (2-Chlor-6-brombenzyliden)-amino γ -guanidin; und

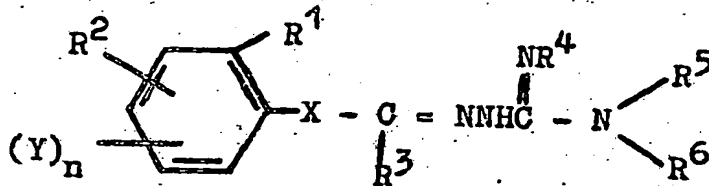
\angle (2-Brom-6-fluorbenzyliden)-amino γ -guanidin.

Beispiel 57

Bei Wiederholung der Verfahren der Beispiele 55 und 56 können kapseln, Tabletten und flüssige Zubereitungen von hypotensiven Mitteln hergestellt werden, die als solche in den Beispielen 3 bis 54 beschrieben sind.

Patentansprüche:

1. Verwendung eines Guanidin der allgemeinen Formel



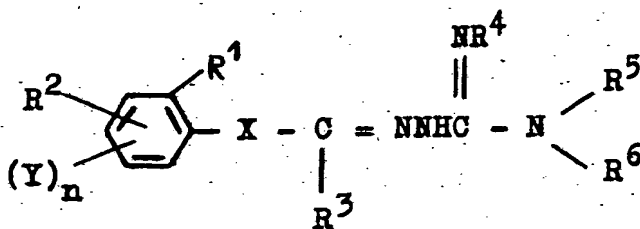
oder Säureadditionssalz desselben, worin X eine unmittelbare Bindung oder ein Methylen-, Äthylen- oder Vinylrest ist, die Reste R^1 und R^2 und Y gleich oder verschieden sind und jeder ein Halogenatom oder ein Nitro-, Amino-, niederer Alkyl-, niederer Alkoxy-, substituierter oder nicht substituierter Benzyloxy-, Hydroxy- oder Trifluormethylrest, und $n = 0, 1, 2$ oder 3 ist, oder $n = 1$ ist und Y und R^2 zusammen einen Methylendioxyrest bilden, der Rest R^3 ein Wasserstoffatom oder ein Cyclo(niederer)-alkyl- von 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, niederer Alkyl-, Äthynyl-, Allyl- oder Benzylrest ist, die Reste R^4 und R^5 jeder ein Wasserstoffatom oder ein niederer Alkylrest ist, oder die Reste R^4 und R^5 , zusammen mit den Stickstoffatomen, mit welchen sie verbunden sind, einen Imidazolinring bilden, und R^6 ein Wasserstoffatom oder niederes Alkyl ist mit der Einschränkung, daß wenn die Reste R^4 und R^5 zusammengekommen einen Imidazolinring bilden, R^6 Wasserstoff ist, die Bezeichnungen "niederes Alkyl" und "niederes Alkoxy" Reste bedeuten, die bis zu 6 Kohlenstoffatome enthalten, in Arzneimitteln für Säuger, einschließlich Menschen.

909819/1249

2. Verwendung gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung [(2,6-Dichlorbenzyliden)-amino]-guanidin oder ein Säureadditionssalz desselben ist, wobei eine Verringerung bei Hypertension erreicht wird.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung [(2-Chlor-6-fluorbenzyliden)-amino]-guanidin oder ein Säureadditionssalz desselben ist, wodurch eine Verringerung bei Hypertension erreicht wird.

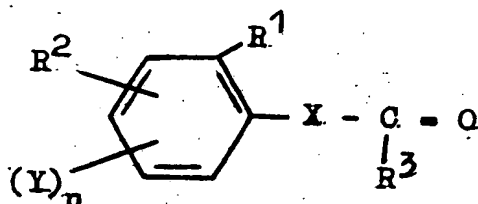
4. Verbindung der allgemeinen Formel



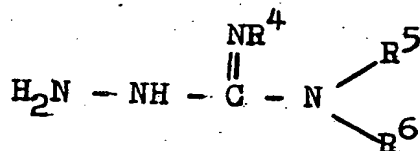
oder ein Säureadditionssalz derselben, wobei in der Formel die Reste X, R⁴, R⁵ und R⁶ die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und entweder (a) R³ Wasserstoff ist und R¹, R² und Y gleich oder verschieden sind und jedes einen Nitro-, Amino-, niederen Alkyl-, substituiertes oder nicht-substituiertes Benzyl- oder Trifluormethylrest darstellt, n = 0, 1, 2 oder 3 ist oder Y und R² zusammen einen Methylendioxyrest bilden und n = 1 ist oder

(b) R^1 , R^2 , Y und n die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und R^3 Cycloalkyl von 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, niederes Alkyl, Äthynyl, Allyl oder Benzyl ist.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß man (a) ein Aldehyd oder Keton der allgemeinen Formel



mit einem Aminoguanidin der allgemeinen Formel



oder einem Säureadditionssalz desselben (worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y, n und X die im Anspruch 4 angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt, oder (b) Ammoniak mit einem Thiosemicarbazid eines Aldehyds oder Ketons der oben angegebenen allgemeinen Formel umsetzt, oder (c) Cyanamid mit einem Hydrazone eines Aldehyds oder Ketons der oben angegebenen allgemeinen Formel umsetzt, und, wenn gewünscht, die gebildete Verbindung zu einem Säureadditionssalz desselben umwandelt.

THIS PAGE BLANK (USPTO)